

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ****Principe actif**

L'ondansétron est une molécule originale, qui appartient à la série des antagonistes des 5HT3 sérotoninergiques.

ZOPHREN est déjà disponible sous forme de solution injectable à 2 mg/ml de comprimés à 4 et 8 mg, et de sirop à 4 mg/5 ml.

**Originalité:**

Cette nouvelle présentation est une forme orale lyophilisée qui se disperse rapidement lorsqu'elle est placée sur la langue.

**Propriétés pharmacologiques :**

ZOPHREN est un antagoniste des récepteurs 5HT3 sérotoninergiques, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique.

**Pharmacocinétique :**

Après administration orale, le pic sérique est atteint en environ 1,6 heures avec une biodisponibilité d'environ 60 % ; la demi-vie d'élimination est de 3 heures environ.

L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique.

**Indications thérapeutiques :**

Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.

Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant.

Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

**Posologie**Adultes*Posologie initiale*

La dose habituelle est de 8 mg, administrée soit en I.V. lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimés, lyophilisat ou sirop 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.

Dans certaines circonstances (utilisation de cytotoxiques très émétisants, sujet jeune ou de sexe féminin, antécédents de nausées et vomissements), une posologie plus élevée pourra être utilisée d'emblée :

32 mg en I.V. lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique

ou

8 mg en I.V. lente suivis soit de 2 injections de 8 mg en I.V. lente à 4 heures d'intervalle, soit d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures.

Et/ou une corticothérapie pourra être associée.

*Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés,*

la dose est de 8 mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours, éventuellement en association avec une corticothérapie per os.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.

Chez les insuffisants hépatiques, il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg.

Chez les patients métaboliseurs lents, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

### **Enfants de plus de 2 ans**

*La dose initiale est de **5 Mg/M<sup>2</sup>** en IV lente juste avant la chimiothérapie.*

*Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés,*

la dose est de 4 mg (enfant de 10 à 25 kg) ou 8 mg (enfant de plus de 25 kg) administrée par voie orale, à renouveler si nécessaire, toutes les 12 heures sur une durée maximale de 5 jours.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé n'étant pas adaptée en raison du risque de fausse route, les formes lyophilisat (dissoutes dans un verre d'eau) et sirop sont donc recommandées.

## **II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION**

### **Classement dans la classification ATC**

A Voies digestives et métabolisme

04 Antiémétiques et antinauséux

A Antiémétiques et antinauséux

A Antagonistes de la sérotonine (5HT3)

01 Ondansetron

### **Classement dans la nomenclature ACP**

A/AG Appareil digestif et métabolisme / Gastro-entérologie

C8 Nausées et vomissements

P1 Antisérotonine

### **Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

Les médicaments à même visée thérapeutique sont tous les antiémétiques efficaces dans la chimiothérapie anticancéreuse :

- antidopaminergiques : phénothiazines, butyrophénones, benzarnides substituées
- antisérotoninergiques anti 5HT3: NAVOBAN et KYTRIL

associés ou non aux corticostéroïdes.

### **Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

Il s'agit plus particulièrement des autres présentations de ZOPHREN.

## **III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives**

Les lyophilisats oraux d'ondansétron à 4 et 8 mg sans eau ont démontré leur bioéquivalence avec les comprimés. Le fait de prendre le lyophilisat oral avec ou sans eau ne modifie pas la biodisponibilité de l'ondansétron.

Un essai clinique a comparé à l'administration d'un comprimé classique d'ondansétron 8 mg à l'administration d'un lyophilisat oral dosé à 8 mg, 2 fois par jour pendant une période de 3 jours, chez 427 patients cancéreux adultes recevant une chimiothérapie modérément émétisante à base de cyclophosphamide. La première prise avait lieu 1 à 2 h avant le début de la chimiothérapie.

Les résultats obtenus ont montré l'équivalence des deux traitements tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance.

Plus de 85 % des patients traités par ondansétron lyophilisat ont estimé que le médicament avait un goût acceptable.

Les indications et posologie ont été alignées sur celles de ZOPHREN comprimé

### **Service médical rendu**

De même que la forme sirop, le lyophilisat oral favorise l'utilisation chez des patients ayant des difficultés à avaler les comprimés : enfants, personnes âgées, ou chez lesquels la

localisation tumorale est responsable de difficultés de déglutition.

Le lyophilisat se disperse très rapidement sur la langue. Il ne nécessite pas la prise de liquide qui peut exacerber les réflexes nauséeux. Il constitue une alternative intéressante à la forme comprimé classique.

Compte tenu de la gravité de la pathologie traitée, l'amélioration du confort de ces malades est importante.

### **Amélioration du service médical rendu**

ZOPHREN lyophilisat est un complément de gamme justifiée (ASMR IV).

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

La population cible est constituée par les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie émétisante présentant des difficultés de déglutition ou pour lesquels la forme lyophilisat présente un avantage en terme d'acceptabilité.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM

### **Conditionnement**

Les B/2 et B/4 sont adaptées au traitement ambulatoire.

La B/10 répond à un usage hospitalier.

### **Taux de remboursement : 65 %**

ZOPHREN étant un médicament d'exception, l'inscription d'une nouvelle forme pharmaceutique impliquera l'actualisation de la fiche d'information thérapeutique.